

Diagnostic d'une surcharge en fer

Les surcharges en fer sont soit d'origine génétique - principalement l'hémochromatose HFE - soit secondaires à une hémopathie ou associées à une maladie chronique du foie ou à un syndrome métabolique. Toutefois, le plus souvent la constatation d'une hyperferritinémie n'est pas synonyme d'un excès de fer.

Yves Deugnier^{I,II,III}, Yves Gandon^{III-IV}, Charlotte Juhel^{III-IV}, Damien Olivé^{III-IV}, Anne-Marie Jouanolle^{III-V} et Bruno Turlin^{III-VI}

Les progrès de la génétique moléculaire et de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ont profondément modifié et simplifié la démarche diagnostique des surcharges en fer, qu'elles soient génétiques, très largement dominées par l'hémochromatose HFE liée à l'homozygotie pour la mutation C282Y, ou secondaires, associées aux maladies hématologiques, au syndrome dysmétabolique et aux hépatopathies chroniques.

QUAND PENSER À UNE SURCHARGE EN FER ?

Les signes cliniques d'appel de surcharge en fer sont variés, mais les tableaux mono- ou pauci-symptomatiques sont la règle.

Certains sont précoces telle l'asthénie chronique ou peuvent l'être comme l'atteinte articulaire qui consiste typiquement en une arthropathie métacarpo-phalangienne et interphalangienne proximale des 2^{es} et 3^{es} doigts mais peut toucher, en fait, toute articulation (poignets, pieds, chevilles, genoux, hanches...).

D'autres témoignent d'une maladie plus évoluée tels une mélanodermie brun-grisâtre diffuse, une hépatomégalie, un diabète, un hypogonadisme, des troubles du rythme ou une insuffisance cardiaques.

D'autres, enfin, ne se rencontrent que dans certaines formes rares de surcharge en fer comme les troubles neurologiques (névrite optique, syndrome extrapyramidal, troubles des fonctions supérieures...) de l'acéru- plasminémie héréditaire.

CE QUI EST NOUVEAU

- Grâce aux progrès de la biologie et de la génétique, les surcharges héréditaires en fer sont mieux démembrées.
- Des surcharges génétiques, l'hémochromatose HFE est la plus fréquente, loin devant celles par mutation sur les gènes de la ferroportine, l'hémojuvéline, l'hepcidine, le récepteur de la transferrine 2 ou la céruloplasmine.
- En dehors des maladies hématologiques requérant des transfusions régulières, les causes des hépatosidroses secondaires sont dominées par la cirrhose, et le syndrome métabolique.
- L'IRM est devenue un outil précieux dans la prise en charge non vulnérante des surcharges en fer car elle permet leur qualification (parenchymateuse/mésenchymateuse/mixte) et leur quantification.

I. Service des maladies du foie, II. CIC Inserm 0203, III. Inserm U522, IV. département d'imagerie médicale, V. laboratoire de génétique moléculaire, VI. département d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital CHU Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex 9. Courriel : yves.deugnier@univ-rennes1.fr

Le diagnostic de surcharge en fer est, en fait, de plus en plus souvent évoqué devant des anomalies biologiques repérées lors d'un bilan systématique. Il peut s'agir : d'une cytolysé, alors discrète (< 3 fois la limite supérieure de la normale) avec une élévation prédominante des alanines aminotransférases (ALAT) ; d'une élévation modérée de l'antigène CA 19.9 sérique* (< 4 fois la limite supérieure de la normale) ; et, bien évidemment, d'une anomalie du bilan martial souvent prescrit dans le cadre du diagnostic d'une asthénie avec la crainte d'une carence en fer sous-jacente...

COMMENT AFFIRMER LA SURCHARGE ?

Une ferritinémie normale, ou a fortiori diminuée, permet d'écarter le diagnostic de surcharge en fer. À l'inverse, une hyperferritinémie, quelle qu'en soit l'importance, n'est absolument pas synonyme d'excès de fer, en raison des nombreux facteurs autres que la surcharge susceptibles de l'entraîner (v. encadré).

La stricte affirmation de la surcharge passe donc, au moins lorsqu'il existe des facteurs confondants d'hyperferritinémie :

- au moment du diagnostic, soit par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui, sous réserve de quelques contraintes techniques (<http://www.radio.univ-rennes1.fr>), permet de détecter les surcharges supérieures à $60 \mu\text{mol/g}$ ($N < 36$) et de les quantifier précisément jusqu'à $300 \mu\text{mol/g}$ (v. encadré), soit par la biopsie hépatique s'il existe une indication hépatologique à cet examen ;
- rétrospectivement, par le calcul du nombre de grammes de fer soustraits par des saignées rapprochées ayant permis l'obtention d'un stock en fer bas (ferritinémie $< 50 \text{ ng/mL}$), sachant que 1 litre de sang contient approximativement 0,5 g de fer ; une telle évaluation est parfois importante car elle permet de corriger certaines surévaluations initiales du stock en fer et d'éviter ainsi d'inutiles enquêtes familiales et de coûteuses recherches génétiques.

COMMENT MENER LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ?

En dehors des tableaux patents qui se résument, en fait, aux anémies chroniques nécessitant des transfusions répétées (v. page 2141) et aux surcharges iatrogènes par supplémentation excessive en fer ou en vitamine C, notamment chez certains sportifs (cyclistes, marathoniens...) de haut niveau, la démarche étiologique s'appuie sur la valeur du coefficient de saturation de la transferrine. Dans la mesure où cet examen donne facilement lieu à de faux positifs, il est judicieux, lorsqu'il est élevé, d'en vérifier le résultat avant d'engager le bilan étiologique.

* Sous l'effet de la surcharge, les cellules des canaux biliaires et pancréatiques secrèteraient plus d'antigène CA 19.9.

Hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge en fer

Le dosage de la ferritinémie est de plus en plus souvent demandé. Sa prescription est tout à fait licite en cas de suspicion d'un trouble du métabolisme du fer à type de carence ou de surcharge devant, notamment, une asthénie chronique. Elle l'est beaucoup moins à titre systématique. En effet, dans la grande majorité des cas, l'hyperferritinémie ne traduit pas un excès de fer et sa mise en évidence n'apporte rien qui ne soit accessible par l'examen clinique ou les autres éléments du bilan biologique « standard ».

CAUSES DES HYPERFERRITINÉMIES SANS SURCHARGE EN FER

Lyses cellulaires

Toute lyse cellulaire est susceptible d'induire une hyperferritinémie proportionnelle à l'importance de la nécrose. Des hyperferritinémies supérieures à $1\,000 \text{ ng/mL}$ sont contemporaines des poussées cytolytiques majeures. Il peut s'agir d'une cytolysé hépatique, d'une hémolyse, d'une myolyse. Ces différentes conditions sont aisément repérables par des examens biologiques simples : ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT, hémogramme et, éventuellement CPK (créatine phosphokinase) [mais les ASAT suffisent généralement].

Augmentation de synthèse

Dans de nombreuses situations, la synthèse de ferritine est augmentée. Une hyperferritinémie est fréquente dans les conditions suivantes : alcoolisme chronique, syndrome inflammatoire, syndrome d'activation macrophagique, maladie de Still (ferritinémie parfois $> 10\,000 \text{ ng/mL}$), hyperthyroïdie, thésaurismoses macrophagiques (maladie de Gaucher...), syndrome hyperferritinémie-cataracte (mutation sur l'IRE [*iron responsive elements*] du gène de la ferritine responsable d'une cataracte - transmission dominante), tumeurs malignes (l'hyperferritinémie n'est jamais révélatrice et, devant une hyperferritinémie inexpliquée, il n'est pas recommandé d'effectuer un bilan à la recherche d'une néoplasie profonde).

Un bon interrogatoire (consommation d'alcool, cataracte personnelle ou familiale), un examen clinique complet (hépatosplénomégalie...) et un dosage de la protéine C-réactive voire de la TSH (thyroestimuline) permettent d'identifier facilement ces causes d'hyperferritinémie.

L'IRM : un excellent examen pour affirmer la surcharge en fer

Sous réserve de sélectionner les bons paramètres d'acquisition, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode d'imagerie la plus sensible et la plus spécifique pour la détection et la quantification des surcharges hépatiques en fer¹. Elle est réalisée de préférence sur un appareil 1,5 Tesla, mais tous les appareils permettent d'obtenir un niveau de quantification suffisant pour déterminer une attitude thérapeutique. Il faut bien sûr respecter les contre-indications classiques de l'examen : stimulateur cardiaque, corps étrangers en métal magnétique, matériel métallique implanté récemment...

Les dépôts de fer entraînent une perturbation du magnétisme hépatique qui se manifeste par une diminution du signal globalement proportionnelle à l'importance de la surcharge. Les séquences en écho de gradient T2*, plus sensibles aux perturbations magnétiques liées à la présence de fer, ont été proposées pour détecter et quantifier une surcharge hépatique. Il est cependant nécessaire de réaliser plusieurs acquisitions avec des temps d'écho (TE) différents afin de pouvoir quantifier toutes les surcharges. Une séquence avec un TE long est plus performante pour détecter une faible surcharge mais elle est totalement saturée en cas de forte concentration hépatique en fer. Il faut dans ce cas réaliser une séquence avec un temps d'écho court, qui à l'inverse

n'est pas assez sensible pour détecter une petite surcharge. Le protocole proposé repose donc sur 4 ou 5 séquences avec des TE croissants spécialement choisis pour que les protons de l'eau et de la graisse résonnent en phase, afin qu'une stéatose hépatique ne vienne pas perturber les résultats. Chaque séquence est obtenue au cours d'une apnée d'une quinzaine de secondes.

Le calcul du résultat se fait à partir de la mesure du signal du foie comparé à celui des muscles paravertébraux. Cela impose de réaliser l'examen avec une antenne de réception du signal de type « corps-entier » qui donne un résultat homogène dans l'ensemble de la coupe. Les valeurs mesurées peuvent être introduites dans un algorithme accessible sur Internet (www.radio.univ-rennes1.fr). Cet algorithme fournit en retour une estimation de la concentration hépatique en fer. Une valeur inférieure ou égale à 50 µmol/g peut être considérée comme normale ou subnormale. Au-delà, il existe un excès hépatique de fer.

L'analyse du signal de la rate et du pancréas peut être utile au diagnostic étiologique : rate normale en cas d'hémochromatose génétique, surcharge splénique possible en cas d'hépatosidérose dysmétabolique, surcharge splénique prédominante en cas d'origine hématologique ou d'injection intraveineuse de fer. Elle peut permettre aussi d'apporter des arguments pour

l'existence d'une cirrhose en cas de forte surcharge : splénomégalie, nodules sidérotiques de la rate, hyposignal du pancréas par surcharge en fer.

INDICATIONS DE L'IRM

Chez l'homozygote C282Y, l'IRM n'est pas impérative, car la ferritinémie et la méthode des saignées permettent une bonne évaluation de l'importance de la surcharge. Elle doit être réservée aux cas où existe une discordance entre la ferritinémie et les données clinico-biologiques afin de quantifier précisément la charge hépatique en fer, et aux fortes surcharges de l'adulte de plus de 45 ans (ferritinémie > 1 000) pour rechercher une zone nodulaire en hypersignal relatif susceptible de traduire un petit carcinome hépatocellulaire (qui contrairement au foie sous-jacent est indemne de surcharge).

Pour ce qui concerne les autres génotypes HFE et les causes non hémochromatosiques de surcharge en fer, l'IRM est largement indiquée en remplacement de la biopsie pour affirmer et quantifier la surcharge hépatique en fer et aider au diagnostic étiologique.

1. Gandon Y, Olivé D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62.



Figure 1 IRM hépatique normale. Le signal du foie est similaire à celui des muscles paravertébraux.

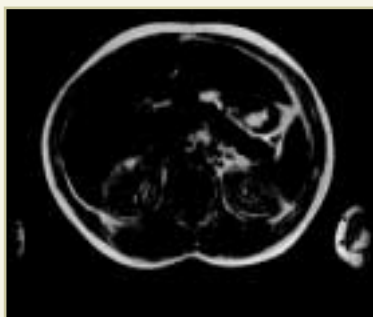


Figure 2 IRM hépatique mettant en évidence un hyposignal diffus lié à une forte surcharge en fer. Présence d'une surcharge pancréatique majeure associée.

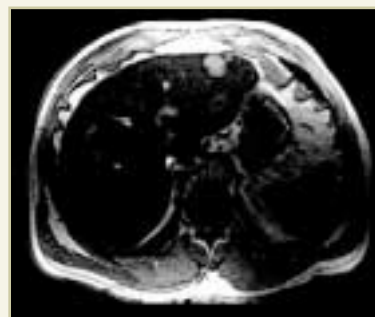


Figure 3 IRM hépatique découvrant un nodule tumoral dans un foie ayant une surcharge en fer importante.

Saturation de la transferrine très augmentée (> 65 %)

Une fois vérifiée la réalité de cette augmentation, la discussion est orientée par le contexte :

- *en cas de maladie chronique et évoluée du foie*, le diagnostic est vraisemblablement celui de surcharge secondaire à l'état de cirrhose où l'élévation de la saturation de la transferrine est principalement liée à l'abaissement de la transferrinémie par insuffisance hépatocellulaire ;
- *en cas d'anémie macrocytaire chez un sujet âgé*, la probabilité d'une dysérythropoïèse compensée est grande, qui peut induire, avant toute transfusion et par le biais d'une hyperabsorption réactionnelle de fer, un tableau mimant une hémochromatose génétique ;
- *dans les autres cas*, il s'agit le plus souvent d'une hémochromatose génétique appelant la réalisation d'un génotypage HFE (*v. encadré*). Si le patient s'avère homozygote pour la mutation C282Y, le diagnostic d'hémochromatose HFE est posé ; il s'agit alors d'apprécier le retentissement de la surcharge, de la traiter et d'engager l'enquête familiale (*v. page 2123*). Si le patient n'est pas homozygote pour la mutation C282Y, le diagnostic d'hémochromatose HFE n'est guère recevable et il faut alors envisager : si les patients sont jeunes et ont un tableau phénotypique sévère dominé par des atteintes cardiaque, hépatique et gonadique, une hémochromatose juvénile (HFE 2) de transmission autosomique récessive liée à la mutation soit du gène de l'hémojuviline (*OMIM 602390*) situé en 1q21, soit du gène de l'*human antimicrobial peptide* (*HAMP*, *OMIM 606464*) ou hepcidine situé en 19q13 et impliqué dans la régulation de l'absorption digestive du fer ; si les sujets atteints sont des adultes, une hémochromatose HFE 3 liée à la présence de mutations dans le gène codant le récepteur de la transferrine 2 situé en 7q22 (*OMIM 604250*) est également transmise selon un mode autosomique récessif, ou une exceptionnelle hétérozygotie composite C282Y (mutation familiale majeure).

Saturation de la transferrine normale ou peu augmentée (40 à 65 %)

Le diagnostic d'hémochromatose génétique n'est pas recevable sauf dans le cas, rare, où coexiste un syndrome inflammatoire, deux conditions susceptibles d'abaisser la saturation de la transferrine. Il n'y a donc pas lieu de rechercher la mutation C282Y. Se discutent alors :

- *en cas de syndrome métabolique*, une hépatosidérose dysmétabolique ; le diagnostic en est évoqué devant une hyperferritinémie plus élevée que ne le voudrait le caractère modéré (50 à 150 $\mu\text{mol/g}$ [$\text{N} < 35$]) de la charge hépatique en fer, l'aspect mixte (dépôts hépatocytaires périportaux et surcharge kupfférienne diffuse) de cette surcharge et l'existence d'un syndrome polymétabolique (hypertension artérielle, surpoids androïde, dyslipidémie, diabète...) associé, dans plus de la moitié des cas, à une stéato-hépatite ;

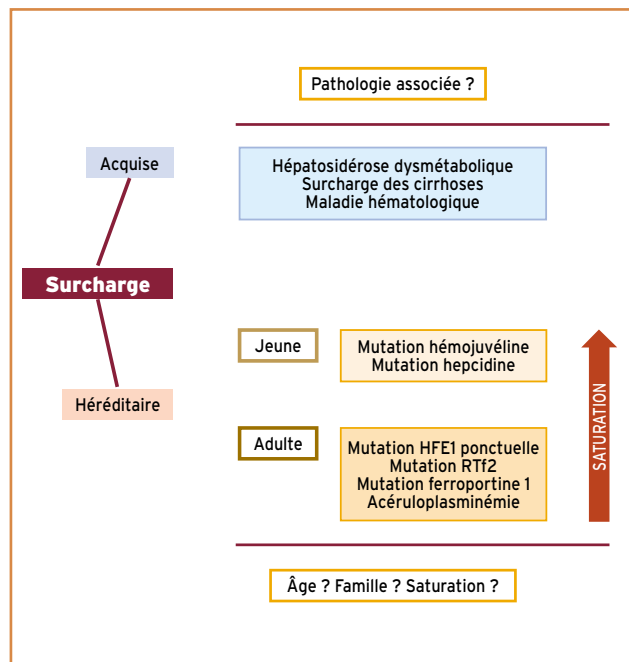


Figure Arbre diagnostique.

Recherche de la mutation C282Y

- **Dispositions réglementaires.** Comme tout test génétique, la recherche de la mutation C282Y ne peut être effectuée qu'après information du sujet et obtention de son consentement écrit. C'est au médecin qui prescrit le test d'assurer, au cours d'une consultation, la délivrance du résultat à son patient et à lui seul. À ce jour, l'examen n'est toujours pas pris en charge par la Sécurité sociale.

- **Réalisation pratique.** Le médecin prescrit la « recherche de la mutation C282Y » lors d'une première consultation au cours de laquelle il donne les informations nécessaires à la compréhension de l'hémochromatose HFE et recueille le consentement écrit du patient. Celui-ci, muni de l'ordonnance et du consentement, va faire prélever son sang dans un laboratoire d'analyses médicales. Le test peut se faire indifféremment sur du sang obtenu par phlébotomie sur tube EDTA ou par piqûre au doigt sur papier buvard ainsi que sur des cellules recueillies par brossage buccal. Le prélèvement sanguin ou cellulaire est ensuite acheminé vers un laboratoire public ou privé accrédité qui effectue le test dont la base technique est une *polymerase chain reaction* (PCR).

- en cas d'hétérozygotie C282Y, une hétérozygotie composite C282Y-H63D, qui est parfois responsable d'une discrète surcharge en fer sans jamais réaliser un phénotype hémochromatosique complet ;
- en cas de manifestations cutanées (bullose, cicatrices dépigmentées...), une porphyrie cutanée tardive ;
- par défaut ou si d'autres cas de surcharges en fer existent dans la famille, une mutation sur le gène codant la ferroportine 1 (OMIM 606069). La ferroportine 1 assure la sortie cellulaire du fer, notamment au niveau de l'entérocyte et des macrophages. La maladie est transmise sur un mode autosomique dominant et ne réalise pas un phénotype classique d'hémochromatose génétique, car la saturation de la transferrine est normale ou peu élevée en dépit d'une hyperferritinémie volontiers majeure (> 1 000 ng/mL) et la surcharge prédomine nettement en règle générale dans les cellules macrophagiques. La dénomination d'hémochromatose génétique HFE 4 qui lui a été attribuée mérite donc vraisemblablement d'être revue.

Saturation de la transferrine abaissée (< 40 %)

Il s'agit, le plus souvent, d'un des syndromes précédents compliqués d'un syndrome inflammatoire de rencontre et, exceptionnellement, d'une acéruloplasminémie héréditaire. Cette dernière affection est transmise selon un mode autosomique récessif. Elle est liée à l'existence de mutations dans le gène de la céruloplasmine, protéine impliquée dans l'oxydation du fer et, à ce titre, indispensable à sa sortie de la cellule. Le diagnostic en est établi devant la présence de signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, troubles des fonctions supérieures...) et l'effondrement du taux sérique de la céruloplasmine. La maladie a été principalement décrite dans des familles japonaises, mais quelques cas ont été signalés en Europe, notamment en France.

POUR LA PRATIQUE

- Hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge en fer : consommation excessive d'alcool, syndrome inflammatoire et lyse cellulaire sont les grandes causes d'hyperferritinémie sans surcharge en fer.
- La stricte affirmation d'une surcharge en fer passe par la biopsie hépatique, l'IRM ou le test des saignées.
- Le diagnostic d'hémochromatose HFE (homozygotie C282Y) n'est évoqué qu'en cas d'élévation de la saturation de la transferrine. Lorsque la saturation est normale, la surcharge est, le plus souvent, de nature acquise et dysmétabolique.

CONCLUSION

Le diagnostic des surcharges en fer s'est simplifié avec les progrès de la biologie moléculaire et de l'imagerie. Encore faut-il que les outils que ces progrès mettent à notre disposition, test HFE et IRM, soient utilisés avec discernement sur la base d'un bon recueil sémiologique et d'une interprétation correcte et vérifiée du coefficient de saturation de la transferrine. C'est souligner l'importance d'une bonne prise en charge clinique des patients hyperferritinémiques. ■

RÉFÉRENCES

1. Deugnier Y, Brissot P. Hémochromatoses génétiques et autres surcharges en fer. In Hépatologie Clinique. Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M et Rodès J. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion, 2003:1379-92.
2. Pietrangelo A. Hemochromatosis : a new look at an old disease. New Engl J Med 2004;350:2383-97.

SUMMARY Diagnosis of iron overload

Hepatic iron overload conditions can be classified as genetic, mainly related to HFE haemochromatosis, and secondary, mainly associated with haematological and hepatic disorders and with metabolic syndrome. The strict affirmation of iron excess relies upon liver biopsy, MRI or calculation of the amount of iron removed through phlebotomies. Determination of its cause relies upon the assessment of transferrin saturation which, when increased, suggests the diagnosis of either haemochromatosis - implying HFE testing - or overload secondary to dysmyelopoiesis or to end-stage cirrhosis, and, when normal, suggests the diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome.

Rev Prat 2006 ; 56 : 2118-22

RÉSUMÉ Diagnostic d'une surcharge en fer

On distingue les surcharges en fer génétiques, dominées par l'hémochromatose HFE, et les surcharges acquises secondaires aux maladies hématologiques ou associées aux maladies chroniques du foie et/ou au syndrome métabolique. La stricte affirmation de la surcharge passe par la réalisation d'une biopsie hépatique ou d'une imagerie par résonance magnétique ou par le test des saignées. Son diagnostic étiologique repose sur la détermination du coefficient de saturation de la transferrine qui, augmenté, oriente vers une hémochromatose génétique - ce qui implique la recherche d'une homozygotie C282Y - ou une surcharge secondaire à une dysmyélopoïèse ou à une cirrhose et qui, normal, suggère le diagnostic d'hépatosidérose dysmétabolique.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.